

Farmakoterapia nadciśnienia tętniczego — wybrane aspekty

Nadciśnienie Tętnicze 2000, tom 4, nr 1, strony 75–80.

Pharmacotherapy of Hypertension — Selected Aspects

Arterial Hypertension 2000, vol. 4, no 1, pages 75–80.

Risks of Untreated and Treated Isolated Systolic Hypertension in the Elderly: Meta-analysis of Outcome Trials

Wpływ terapii na ryzyko związane z izolowanym nadciśnieniem tętniczym u osób w wieku podeszłym
— metaanaliza badań klinicznych

Staessen J.A., Gąsowski J., Wang J.G., Thijs L. i wsp.: *Lancet* 2000, 335, 865–872.

Celem metaanalizy była ocena ryzyka u pacjentów w wieku podeszłym z izolowanym nadciśnieniem skurczowym, objętych programami prospektywnymi i randomizowanymi.

Metoda

Izolowane nadciśnienie skurczowe (ISH — *isolated systolic hypertension*) definiowano jako ciśnienie skurczowe ≥ 160 mm Hg, a rozkurczowe < 95 mm Hg. Do analizy włączono dane pacjentów w wieku ≥ 60 lat z ośmiu programów: trzy z nich objęły tylko osoby z tym typem nadciśnienia (SHEP, SYST-EUR, SYST-China), a w pięciu pozostałych (EWPHE, HEP, STOP, MRC1, MRC2, wyniki uzyskane z bazy INDANA) wśród leczonych byli również chorzy z ISH. Łącznie analizą objęto dane dotyczące 15 693 osób obserwowanych przez około 3,8 lat.

Wyniki

W analizie wieloczynnikowej wykazano, że śmiertelność całkowita w opisanej grupie była silnie dodatnio zależna od ciśnienia skurczowego, podczas gdy związek z ciśnieniem rozkurczowym był ujemny (im

niższe wartości, tym większa śmiertelność). Wskaźniki ryzyka związane ze wzrostem ciśnienia skurczowego o 10 mm Hg wynosiły dla śmiertelności całkowitej — 1,26 ($p = 0,0001$), dla udaru mózgu — 1,22 ($p = 0,02$), a dla powikłań wieńcowych — 1,07 (NS).

Aktywne leczenie prowadziło do zmniejszenia całkowitej śmiertelności o 13%, śmiertelności sercowo-naczyniowej o 18%, wszystkich powikłań sercowo-naczyniowych o 26%, udarów o 30%, a epizodów wieńcowych o 23%. Liczba chorych, których trzeba leczyć przez 5 lat, aby zapobiec jednemu powikłaniu sercowo-naczyniowemu, była niższa wśród mężczyzn niż wśród kobiet (18 *vs* 38), u osób ponad 70-letnich niż u młodszych (19 *vs* 39), u pacjentów z powikłaniami sercowo-naczyniowymi niż u osób bez powikłań (16 *vs* 37).

Wnioski

Leczenie pacjentów z izolowanym nadciśnieniem skurczowym jest wskazane u chorych, których ciśnienie skurczowe ≥ 160 mm Hg. Korzyści są szczególnie wyraźne u mężczyzn, osób, które przekroczyły 70 rok życia, oraz u chorych z powikłaniami sercowo-naczyniowymi. Zapobieganie udarom jest skuteczniejsze niż prewencja powikłań wieńcowych.

Adres do korespondencji:
dr hab. med. Tomasz Grodzicki
Katedra Gerontologii i Medycyny Rodzinnej
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie
ul. Wielicka 267, 30–663 Kraków
tel.: (012) 658–50–20, faks: (012) 658–77–41

Komentarz

Praca Staessena i wsp. wydaje się kolejną metaanalizą potwierdzającą wcześniejsze obserwacje. Z kilku

względów zasługuje ona jednak na szczególną uwagę. Jest to pierwsza metaanaliza, w której zarówno ryzyko związane z nadciśnieniem, jak i korzyści wynikające z jego leczenia obliczano w stosunku do ciśnienia skurczowego, a nie — jak dotychczas — rozkurczowego. Autorzy wykazali, że u chorych z izolowanym nadciśnieniem skurczowym wysokość ciśnienia skurczowego jest znacznie lepszym wskaźnikiem śmiertelności i innych powikłań niż ciśnienie rozkurczowe. Ponadto zaprezentowano, iż przy tym samym ciśnieniu skurczowym pacjenci z niższym ciśnieniem rozkurczowym

charakteryzują się istotnie większym ryzykiem zgonu, co potwierdza wcześniejsze obserwacje o znaczeniu ciśnienia tętna w przewidywaniu ryzyka. Warta podkreślenia jest też interesująca forma prezentacji wyników w postaci liczby chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu z powikłań. Jest ona szczególnie praktyczna dla wszystkich lekarzy zajmujących się terapią pacjentów w wieku podeszłym i pozwala w przystępny sposób przedstawić chorych z grup szczególnego ryzyka: mężczyzn, osób starszych, osób z powstałymi wcześniej powikłaniami nadciśnienia.

Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus

Nadciśnienie tętnicze i terapia hipotensyjna jako czynniki ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2

Gress T.W., Nieto F.J., Shahar E., Wofford M.R., Brancati F.L.: N. Engl. J. Med. 2000, 342, 905–912.

Prospektywna 6-letnia obserwacja 12 550 pacjentów w średnim wieku miała odpowiedzieć na pytanie, czy stosowane leczenie wpływa na częstość rozwoju cukrzycy typu 2.

Metoda

Porównano częstość rozwoju cukrzycy w grupie kontrolnej (bez nadciśnienia) liczącej 8746 osób (średni wiek: 53,3 lat) z pacjentami z nadciśnieniem (3804 osób, średni wiek: 55,6 lat), nieleczonymi ($n = 1474$), leczonymi inhibitorami ACE ($n = 162$), β -blokerami ($n = 543$), blokerami kanału wapniowego ($n = 96$), diuretykami tiazydowymi ($n = 458$), innymi lekami w monoterapii ($n = 137$) i kombinacją leków ($n = 934$).

Wyniki

W trakcie 6 lat obserwacji stwierdzono wystąpienie 569 nowych przypadków cukrzycy w grupie chorych z nadciśnieniem i 577 wśród osób bez nadciśnienia (BP = 2,43). Analiza czynników ryzyka sprzyjających wystąpieniu cukrzycy wykazała, że najsilniejszym z nich był fakt obecności nadciśnienia.

Analizę wieloczynnikową wystąpienia cukrzycy przeprowadzono w grupie 3804 chorych z nadciśnieniem, z uwzględnieniem wpływu wieku, płci, rasy, wskaźnika masy ciała, wartości ciśnienia, wywiadu rodzinnego w kierunku cukrzycy, hipercholesterolemii, chorób układu krążenia i typu zażywanych leków. Stosowanie β -blokerów znacząco (o 28%) zwiększało ryzyko wystąpienia cukrzycy, natomiast inne leki (inhibitory ACE, blokery kanału wapniowego i diuretyki tiazydowe) nie wpływały negatywnie na częstość cukrzycy. Ponadto, nie wykazano związku pomiędzy pod-

wyższeniem masy ciała u pacjentów stosujących β -blokerów a rozwojem cukrzycy.

Wnioski

Stosowanie diuretyków tiazydowych, w przeciwieństwie do β -blokerów, nie zwiększa ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2 u chorych z nadciśnieniem tętniczym.

Komentarz

Trudno przecenić znaczenie tej pracy, gdyż leczenie pacjenta z nadciśnieniem nie trwa, jak donoszą autorzy większości publikacji, 3 lub 6 miesięcy, ale rozciąga się na lata. Dotychczasowe oceny zaburzeń gospodarki węglowodanowej, wywołanych lekami hipotensyjnymi, oparte były na stosunkowo krótkich obserwacjach i wskazywały na negatywny wpływ diuretyków i β -blokerów. Publikowana w marcowym numerze *New England Journal of Medicine* praca Gressa i wsp. wykazuje, że w trakcie kilkuletniej obserwacji tylko β -bloker, w przeciwieństwie do innych grup leków, w tym również diuretyków tiazydowych, zwiększają ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2. Niestety, autorzy nie podają, w jakich dawkach stosowano diuretyki tiazydowe, dlatego trudno w pełni przekreślić dotychczasowe obawy związane ze stosowaniem dużych dawek tych leków. Choć zwiększenie ryzyka rozwoju cukrzycy o 28% z powodu β -blokerów (nie wiadomo również, jakie preparaty były stosowane) nie może być bagatelizowane, należy pamiętać o bardzo korzystnych efektach programu UKPDS, gdzie korzyści ze stosowa-

nia β -blokerów u chorych z cukrzycą były porównywalne z korzyściami płynącymi z podawania inhibitorów ACE. Na podstawie wyników badania UKPDS β -blokerzy pozostają lekami z wyboru u osób z nadciśnieniem i cukrzycą lub chorobą nie-

dokrwienną serca, lecz ich miejsce jako leków pierwszego rzutu w leczeniu pacjentów o niskim ryzyku (bez cukrzycy, choroby niedokrwiennej serca, zaburzeń rytmu, niewydolności krążenia) staje pod znakiem zapytania.

Major Cardiovascular Events in Hypertensive Patients Randomized to Doxazosin vs Chlortalidone

Incydenty sercowo-naczyniowe u chorych z nadciśnieniem tętniczym, randomizowanych do terapii doksazosyną albo chlortalidonem

JAMA 2000, 283, 1967–1975.

Rozpoczęty w 1994 roku program ALLHAT (*Anti-hypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial*) ma na celu porównanie skuteczności różnych klas leków hipotensyjnych w prewencji powikłań sercowo-naczyniowych.

Metody

Program ALLHAT to największy z prowadzonych na świecie projektów w dziedzinie nadciśnienia, obejmujący grupę 42 448 chorych leczonych inhibitorem ACE (lizynopryl), diuretykiem (chlortalidon), blokerem kanału wapniowego (amlodypina) i α -blokerem (doksazosyna). Kryteria kwalifikujące do udziału w programie to: nadciśnienie (wg kryterium 140/90 mm Hg), wiek (≥ 55 lat), obecność co najmniej jednego (poza nadciśnieniem) czynnika ryzyka choroby niedokrwiennej serca, jak palenie tytoniu, niski poziom cholesterolu frakcji HDL, cukrzyca, lub dodatniego wywiadu w kierunku udaru mózgu bądź zawału serca. Część chorych (ok. 1/4) otrzymuje dodatkowo prawastatinę.

W styczniu 2000 roku Komitet Monitorujący ALLHAT wstrzymał dalsze stosowanie doksazosyny ze względu na istotne zwiększenie liczby niektórych powikłań w stosunku do chorych otrzymujących chlortalidon. Prezentowane wyniki dotyczą porównania wyników obserwowanych w grupie 9067 chorych leczonych doksazosyną w dawce 2–8 mg i pacjentów ($n = 15\,268$) leczonych chlortalidonem (12,5–25 mg). Okres obserwacji wynosił około 3,3 roku.

Wyniki

Obydwie grupy nie różniły się między sobą pod względem całkowitej śmiertelności, ryzyka zgonu z powodu choroby niedokrwiennej serca lub zawału serca. Równocześnie w grupie otrzymującej doksazosynę obserwowano zwiększenie (w stosunku do leczo-

nych diuretykiem) ryzyka udaru o 19% ($RR = 1,19$; $p = 0,04$), zwiększenie liczby epizodów sercowo-naczyniowych o 25% ($RR = 1,25$, $p < 0,001$) i 2-krotnie częstsze hospitalizacje z powodu niewydolności krążenia ($RR = 2,04$; $p < 0,001$). Skuteczność obydwu leków w prewencji zawałów serca i zgonów była podobna. Równocześnie pacjenci otrzymujący doksazosynę charakteryzowali się nieco wyższymi wartościami ciśnienia skurczowego, niższymi wartościami cholesterolu oraz gorszym wskaźnikiem współpracy (po 4 latach tylko 75% nadal otrzymywało ten lek w stosunku do 86% chorych leczonych chlortalidonem).

Wnioski

W porównaniu z doksazosyną chlortalidon w istotny sposób zmniejsza ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych, szczególnie niewydolności krążenia, u chorych z nadciśnieniem tętniczym o wysokim ryzyku.

Komentarz

Publikowana praca stanowi istotny przyczynek do dyskusji na temat wyboru leku hipotensyjnego. Na podstawie danych z projektu ALLHAT wynika, że nie wystarczy tylko obniżyć ciśnienie, bardzo istotne jest, jak tego dokonamy. Diuretyk stosowany w niskiej dawce okazał się znacznie skuteczniejszy od leku nowej generacji — doksazosyny — w prewencji niektórych bardzo znaczących powikłań.

Warto również zwrócić uwagę na fakt, że przydatność α -blokerów w terapii nadciśnienia nigdy nie była oceniana w dużym, wieloletnim programie, a mimo to znalazły się one wśród grup zalecanych przez wszystkie towarzystwa naukowe. Wyniki porównania chlortalidonu i doksazosyny wskazują, że przydatność nowych grup leków (tzn. działających wg innego mecha-

nizmu niż dotychczas uznane grupy) winna być weryfikowana nie tylko pod kątem bezpieczeństwa i działania hipotensyjnego, lecz również w długofalowych obserwacjach oceniających prewencję powikłań nadciśnienia.

Obecnie najbardziej wyważone wydaje się stanowisko *American College of Cardiology*, w którym

stwierdzono, iż całkowite wycofanie doksazosyny z leczenia nadciśnienia byłoby decyzją zbyt pochopną i należy indywidualnie rozważyć dalsze stosowanie tego leku u chorych z nadciśnieniem. Naszym zdaniem, wyniki badań ALLHAT wskazują, że α -blokerzy nie powinny być stosowane jako leki pierwszego rzutu w terapii nadciśnienia.

Fixed Low-dose Combination Therapy in Hypertension — a Dose Response Study of Perindopril and Indapamide

Zastosowanie preparatów stanowiących kombinację małych dawek leków hipotensyjnych w terapii nadciśnienia tętniczego — badanie doboru dawek peryndoprylu i indapamidu

Myers M.G., Asmar R., Leenen F.H.H., Safar M.: *J. Hypertens.* 2000, 18, 317–325.

Celem badania prowadzonego metodą podwójnie ślepej, randomizowanej próby było określenie optymalnej kombinacji dawek peryndoprylu (Per) i indapamidu (Ind).

Metody

Wśród 438 chorych z nadciśnieniem, w wieku 18–75 lat, wyodrębniono siedem grup i przez 8 tygodni podawano placebo lub jedną z następujących kombinacji leków: Per 2 mg/Ind 0,625 mg, Per 4 mg/Ind 1,25 mg, Per 8 mg/Ind 2,5 mg, Per 0/Ind 1,25 mg, Per 2 mg/Ind 1,25 mg, Per 8 mg/Ind 1,25 mg.

Wyniki

Stwierdzono liniową zależność pomiędzy spadkiem ciśnienia, ocenianym za pomocą pomiaru tradycyjne-

go i 24-godzinnego monitorowania, a zwiększaniem dawek poszczególnych leków wchodzących w skład kombinacji. Równocześnie każda z wymienionych kombinacji znamienne silniej obniżała ciśnienie niż placebo. Obniżenie poziomu potasu poniżej 3,4 mmol/l było najczęstsze (9,7%) w grupie osób otrzymującej Per 8 mg/Ind 2,5 mg.

Wnioski

Po przeanalizowaniu wyników autorzy stwierdzili, że kombinacje Per 2 mg/Ind 0,625 mg i Per 4 mg/Ind 1,25 mg były skuteczne w obniżaniu ciśnienia, nie powodując równocześnie działań niepożądanych.

Long-term Efficacy of a New, Fixed, Very-low-dose Angiotensin-converting Enzyme-inhibitor/Diuretic Combination as First-line Therapy in Elderly Hypertensive Patients

Długofalowa skuteczność preparatu będącego kombinacją bardzo niskiej dawki inhibitora konwertazy angiotensyny i leku moczopędnego w terapii pierwszego rzutu chorych w wieku podeszłym

Chalmers J., Castaigne A., Morgan T., Chastang C.: *J. Hypertens.* 2000, 18, 327–337.

Celem badania było określenie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kombinacji bardzo małych dawek peryndoprylu i indapamidu w leczeniu nadciśnienia u osób w wieku podeszłym.

Metody

Badanie przeprowadzono metodą podwójnie ślepej próby w stosunku do placebo w grupie 383 osób w wie-

ku 65–85 lat z nadciśnieniem skurczowo-rozkurczowym lub skurczowym izolowanym. Pacjenci byli randomizowani do dwóch grup (lek — peryndopryl 2 mg i indapamid — 0,625 mg lub placebo). Po 12 tygodniach u chorych z grupy placebo z podwyższonymi wartościami ciśnienia włączono leczenie aktywne. Obserwacja trwała 60 tygodni.

Wyniki

Po roku w grupie otrzymującej kombinację peryndoprylu i indapamidu ciśnienie skurczowe obniżyło się średnio o 22,5 mm Hg, a rozkurczowe o 13,2 mm Hg (dla placebo odpowiednie wartości to 12,0/7,3 mm Hg; $p < 0,0001$). Efekt hipotensyjny obserwowano niezależnie od typu nadciśnienia lub wieku chorych. Normalizację ciśnienia (DBP < 90 mm Hg lub dla chorych z nadciśnieniem skurczowym SBP < 160 mm Hg) odnotowano u 96,2% chorych, natomiast 79,8% z nich wykazywało normalizację ciśnienia po 12 miesiącach

terapii. Częstość objawów ubocznych nie różniła się pomiędzy grupą otrzymującą placebo oraz kombinację peryndoprylu i indapamidu.

Wnioski

Stać kombinacja peryndoprylu 2 mg i indapamidu 0,625 mg jest skuteczna i bezpieczna jako lek pierwszego rzutu w długotrwałej terapii nadciśnienia u osób w wieku podeszłym.

Comparison of Antihypertensive and Metabolic Effects of Losartan and Losartan in Combination with Hydrochlorothiazide — a Randomized Controlled Trial

Porównanie działania przeciwnadciśnieniowego i efektów metabolicznych losartanu stosowanego w monoterapii oraz w połączeniu z hydrochlorotiazylem — randomizowane badanie kliniczne

Owens P., Kelly L., Nallen R., Ryan D., Fitzgerald D., O'Brien E.: J. Hypertens. 2000, 18, 339–345.

Celem badania było porównanie hipotensyjnej skuteczności losartanu w dawce 100 mg i kombinacji losartanu 50 mg i hydrochlorotiazylu 12,5 mg u chorych z nadciśnieniem, leczonych uprzednio nieskutecznie losartanem w dawce 50 mg dziennie.

Metody

Do programu zakwalifikowano 24 chorych z ciśnieniem rozkurczowym 95–120 mm Hg. Po 6 tygodniach leczenia losartanem w dawce 50 mg, mimo obniżenia ciśnienia średnio o 16/9,9 mm Hg w ciągu dnia i 9,8/5,5 mm Hg w ciągu nocy, u 16 chorych (66%) nie uzyskano obniżenia ciśnienia rozkurczowego poniżej 90 mm Hg w pozycji siedzącej. Grupę 16 chorych randomizowano do grupy otrzymującej losartan 100 mg lub losartan 50 mg/hydrochlorotiazyl 12,5 mg.

Wyniki

Efekt hipotensyjny był znacznie wyraźniejszy w grupie otrzymującej kombinację leków (spadek ciśnienia w ciągu dnia o 10,7/8,4 mm Hg) niż monoterapię w zwiększonej dawce (5,3/2,3 mm Hg; $p < 0,05$). Chorzy leczeni kombinacją losartanu i hydrochlorotiazylu wykazywali równocześnie istotny wzrost poziomu kwasu moczowego w stosunku do wartości obserwowanych w trakcie leczenia losartanem w dawce 50 mg. Wskaźniki *trough/peak* wynosiły dla losartanu 50 mg dziennie 0,31 (SBP) i 0,34 (DBP); losartanu 100 mg — 0,33 (SBP) i 0,31 (DBP), kombinacji losartanu z hydrochlorotiazylem — 0,51 (SBP) i 0,53 (DBP).

Wnioski

Uzyskane wyniki wskazują, że w wypadku braku skuteczności monoterapii kombinacja leków jest skuteczniejsza niż dalsze zwiększanie dawki leku stosowanego w monoterapii.

Komentarz

Cykl trzech prac opublikowanych w 3 numerze *Journal of Hypertension* 2000 jest przykładem aktualnych tendencji w terapii nadciśnienia tętniczego. Praca Myers'a i wsp. ukazuje, w jaki sposób określa się optymalne skojarzenie dawek leków, aby uzyskać maksymalny efekt hipotensyjny przy minimalizacji efektów ubocznych. Skojarzenie peryndoprylu w dawce 2 mg i indapamidu 0,625 mg było bowiem skuteczne hipotensyjnie, nie powodując równocześnie działań niepożądanych. Dalsze zwiększanie dawek obu składowych leków nasilało efekt hipotensyjny, lecz wiązało się z nieco częstszymi działaniami ubocznymi.

W pracy Chalmersa i wsp. wspomniana kombinacja została sprawdzona jako lek pierwszego rzutu w leczeniu nadciśnienia w dużej grupie osób w wieku podeszłym w ciągu długiej (60 tygodni) obserwacji. Wyniki tych randomizowanych badań wskazują na jej wysoką skuteczność i brak działań niepożądanych w terapii nadciśnienia łagodnego i umiarkowanego.

Praca Owens'a i wsp., choć prowadzona stosunkowo krótko i w małej grupie chorych, odpowiada na pytanie, jak postępować w przypadku nieskutecznej mo-

noterapii — czy zwiększać dawkę, czy dołączyć drugi lek. Mimo wspomnianych zastrzeżeń metodycznych wyniki są jednoznaczne. Zwiększanie dawki w przypadku losartanu nie powodowało znacznej poprawy skuteczności terapii, natomiast skojarzenie dotychczasowego leczenia z małą dawką diuretyku nasilało efekt hipotensyjny. Urikozuryczny efekt działania losartanu był równocześnie zmniejszony w wyniku niekorzystnego działania hydrochlorotiazydu.

W podsumowaniu należy stwierdzić, że zgodnie z zaleceniami ostatnich wytycznych postępowania w nadciśnieniu tętniczym:

— kombinacja leków stosowanych w bardzo małych dawkach może być z powodzeniem użyta w monoterapii nadciśnienia,

— w przypadku nieskutecznej monoterapii korzystniejsze jest dołączenie drugiego leku (optymalnie diuretyku) niż zwiększanie dawki.